

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Canderox, 4 mg, tabletki  
Canderox, 8 mg, tabletki  
Canderox, 16 mg, tabletki  
Canderox, 32 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 4 mg kandesartanu cyleksetylu.  
Każda tabletką zawiera 8 mg kandesartanu cyleksetylu.  
Każda tabletką zawiera 16 mg kandesartanu cyleksetylu.  
Każda tabletką zawiera 32 mg kandesartanu cyleksetylu.

Substancje pomocnicze:

95,06 mg laktozy jednowodnej/tabletkę.  
190,12 mg laktozy jednowodnej/tabletkę.  
181,73 mg laktozy jednowodnej/tabletkę.  
363,46 mg laktozy jednowodnej/tabletkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Tabletki Canderox 4 mg są to białe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki, oznaczone **CC** po jednej stronie i **04** po drugiej stronie, z nacięciem po obu stronach.  
Tabletkę można podzielić na połowy.

Tabletki Canderox 8 mg są to białe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki, oznaczone **CC** po jednej stronie i **08** po drugiej stronie, z nacięciem po obu stronach.  
Tabletkę można podzielić na połowy.

Tabletki Canderox 16 mg są to jasno-czerwone, okrągłe, dwuwypukłe tabletki, oznaczone **CC** po jednej stronie i **16** po drugiej stronie, z nacięciem po obu stronach.  
Tabletkę można podzielić na połowy.

Tabletki Canderox 32 mg są to jasno-czerwone, eliptyczne, dwuwypukłe tabletki, oznaczone **CC** i **32** po tej samej stronie, z nacięciem po obu stronach.  
Tabletkę można podzielić na połowy.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Canderox wskazany jest w:

- leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego krwi u dorosłych.
- leczeniu dorosłych pacjentów z niewydolnością serca i zaburzoną czynnością skurczową lewej komory (frakcja wyrzutowa lewej komory  $\leq 40\%$ ) jako leczenie wspomagające podczas

leczenia inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitory ACE) lub gdy nie są one tolerowane (patrz punkt 5.1).

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

### Dawkowanie

#### Nadciśnienie tętnicze krwi

Zalecana dawka początkowa i zwykle stosowana dawka podtrzymująca produktu Canderox wynosi 8 mg raz na dobę. Najlepsze działanie przeciwnadciśnieniowe uzyskuje się w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia. U pacjentów, u których ciśnienie tętnicze krwi nie jest odpowiednio kontrolowane, dawkę można zwiększyć do 16 mg raz na dobę i maksymalnie do 32 mg raz na dobę. Schemat leczenia należy ustalać indywidualnie, w zależności od reakcji pacjenta na leczenie. Produkt Canderox może być podawany jednocześnie z innymi produktami przeciwnadciśnieniowymi. Wykazano, że dodatkowe zastosowanie hydrochlorotiazidu spowodowało addytywne działanie przeciwnadciśnieniowe podczas stosowania różnych dawek produktu leczniczego Canderox.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie ma konieczności zmiany dawki początkowej u pacjentów w podeszłym wieku.

#### *Pacjenci ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową (hipowolemia)*

U pacjentów z ryzykiem niedociśnienia tętniczego krwi, np. pacjenci z możliwą zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową, należy rozważyć rozpoczęcie leczenia od dawki 4 mg (patrz punkt 4.4).

#### *Pacjenci z niewydolnością nerek*

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w tym u pacjentów, u których stosowana jest hemodializoterapia, dawka początkowa wynosi 4 mg. Dawkę należy dostosować indywidualnie, w zależności od reakcji pacjenta na leczenie. Doświadczenie w stosowaniu produktu Canderox u pacjentów z bardzo ciężką lub schyłkową niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <15 ml/min) jest ograniczone (patrz punkt 4.4).

#### *Pacjenci z niewydolnością wątroby*

U pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby zalecana dawka początkowa wynosi 4 mg raz na dobę. Dawka może być ustalana indywidualnie, w zależności od reakcji pacjenta na leczenie. Produkt leczniczy Canderox jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby i (lub) cholestazą (patrz punkty 4.3 i 5.2).

#### *Pacjenci rasy czarnej*

Działanie przeciwnadciśnieniowe kandesartanu jest słabsze u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras. W rezultacie, u pacjentów rasy czarnej częściej niż u pacjentów innych ras konieczne może być zwiększenie dawki produktu leczniczego Canderox i jednoczesne zastosowanie innych terapii, aby właściwie kontrolować ciśnienie tętnicze krwi (patrz punkt 5.1).

### Niewydolność serca

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Canderox wynosi 4 mg raz na dobę. Dawkę tę można zwiększyć do dawki docelowej 32 mg raz na dobę (maksymalna dawka) lub do największej dawki tolerowanej przez pacjenta, przez podwojenie, w odstępach co najmniej 2-tygodniowych (patrz punkt 4.4). Ocena stanu pacjenta z niewydolnością serca powinna zawsze zawierać ocenę czynności nerek, w tym kontrolę stężenia kreatyniny i potasu w surowicy. Produkt leczniczy Canderox może być podawany jednocześnie z innymi produktami stosowanymi w leczeniu niewydolności serca, w tym z inhibitorami ACE, beta-adrenolitykami, produktami leczniczymi moczopędnymi i glikozydami naparstnicy lub ze skojarzeniem tych produktów leczniczych. Jednoczesne stosowanie inhibitora ACE, produktu leczniczego moczopędnego oszczędzającego potas (np. spironolakton) i produktu leczniczego Canderox nie jest zalecane i może być rozważone jedynie po dokładnej ocenie potencjalnych korzyści i ryzyka (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1).

### Szczególne grupy pacjentów

Nie ma konieczności zmiany dawki początkowej u pacjentów w podeszłym wieku lub u pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową (hipowolemią), niewydolnością nerek lub łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby.

### Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego Canderox u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat w leczeniu nadciśnienia tętniczego krwi i niewydolności serca. Brak dostępnych danych.

### Sposób podania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Canderox należy stosować raz na dobę, podczas lub niezależnie od posiłków. Pokarm nie wpływa na biodostępność kandesartanu.

## **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Ciężka niewydolność wątroby i (lub) cholestaza.

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

### Niewydolność nerek

Podobnie jak w przypadku innych produktów hamujących układ renina-angiotensyna-aldosteron, podczas stosowania produktu leczniczego Canderox mogą wystąpić zmiany w czynności nerek u podatnych pacjentów.

Podczas stosowania produktu leczniczego Canderox u pacjentów z nadciśnieniem i jednocześnie niewydolnością nerek zaleca się okresowe oznaczanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy. Doświadczenie dotyczące stosowania produktu leczniczego Canderox u pacjentów z bardzo ciężką lub schyłkową niewydolnością nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 15 ml/min) jest ograniczone. W tej grupie pacjentów dawkę produktu leczniczego Canderox należy ustalać ostrożnie z jednoczesną kontrolą ciśnienia tętniczego krwi.

U pacjentów leczonych z powodu niewydolności serca, zwłaszcza u osób w wieku powyżej 75 lat i u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, zaleca się okresową kontrolę czynności nerek. Monitorowanie stężenia kreatyniny i potasu w surowicy zaleca się również w trakcie zwiększania dawki produktu leczniczego Canderox. Badania kliniczne dotyczące niewydolności serca nie obejmowały pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy większym niż 265  $\mu\text{mol/l}$  (3 mg/dl).

### Leczenie skojarzone niewydolności serca z inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE)

Ryzyko działań niepożądanych, zwłaszcza zaburzeń czynności nerek i hiperkaliemii, może się zwiększać, gdy produkt leczniczy Canderox stosowany jest z skojarzeniem z inhibitorami ACE (patrz punkt 4.8). Należy regularnie i dokładnie kontrolować stan pacjentów leczonych w ten sposób.

### Hemodializa

Podczas dializy ciśnienie tętnicze krwi może być szczególnie wrażliwe na blokadę receptorów AT1, wywołaną przez zmniejszenie objętości osocza i zwiększenie aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron. Dlatego u pacjentów poddawanych dializoterapii dawkę produktu Canderox należy ustalać ostrożnie z jednoczesną kontrolą ciśnienia tętniczego krwi.

### Zwężenie tętnicy nerkowej

U pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej czynnej nerki, produkty wpływające na układ renina-angiotensyna-aldosteron, w tym antagoniści receptora angiotensyny II (AIIRA), mogą powodować zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy.

#### Przeszczep nerki

Brak doświadczenia w stosowaniu produktu leczniczego Canderox u pacjentów po niedawnym przeszczepieniu nerki.

#### Niedociśnienie tętnicze krwi

W trakcie leczenia produktem Canderox pacjentów z niewydolnością serca może wystąpić niedociśnienie tętnicze krwi. Niedociśnienie może także wystąpić u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym krwi ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową, np. pacjenci stosujący duże dawki produktów moczopędnych. Podczas rozpoczynania leczenia należy zachować ostrożność i wyrównać hipowolemię.

#### Znieczulenie i zabiegi chirurgiczne

U pacjentów leczonych antagonistami receptora angiotensyny II, w trakcie znieczulenia i zabiegów chirurgicznych wystąpić może niedociśnienie tętnicze krwi spowodowane zahamowaniem układu renina-angiotensyna. Bardzo rzadko, niedociśnienie tętnicze krwi może być ciężkie i wymagać podania dożylnie płynów i (lub) produktów zwiększających ciśnienie tętnicze krwi.

#### Zwężenie zastawki aortalnej i (lub) mitralnej (kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory)

Podobnie jak w przypadku innych produktów rozszerzających naczynia krwionośne, należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z hemodynamicznie istotnym zwężeniem zastawki aortalnej lub mitralnej albo kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory.

#### Hiperaldosteronizm pierwotny

Pacjenci z hiperaldosteronizmem pierwotnym zazwyczaj nie reagują na produkty przeciwnadciśnieniowe działające poprzez zahamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron. Dlatego też nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Canderox w tej grupie pacjentów.

#### Hiperkaliemia

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Canderox z produktami leczniczymi moczopędnymi oszczędzającymi potas, suplementami potasu, substytutami soli zawierającymi potas lub innymi produktami zwiększającymi stężenie potasu (np. heparyna) może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym krwi. Należy kontrolować stężenie potasu w surowicy.

U pacjentów z niewydolnością serca leczonych produktem Canderox może wystąpić hiperkaliemia. Dlatego w tej grupie pacjentów zalecana jest okresowa kontrola stężenia potasu w surowicy. Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, produktów moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolakton) i produktu leczniczego Canderox nie jest zalecane i może być rozważone jedynie po dokładnej ocenie potencjalnych korzyści i ryzyka.

#### Ogólne

U pacjentów, u których napięcie naczyń oraz czynność nerek w znacznym stopniu zależą od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub z podstawową chorobą nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej), leczeniu innymi produktami wpływającymi na ten układ może towarzyszyć nagłe obniżenie ciśnienia, azotemia, skąpomocz lub rzadziej, ostra niewydolność nerek. Nie można wykluczyć możliwości wystąpienia podobnych działań podczas stosowania produktów z grupy AIIRA. Nadmierne zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi w trakcie stosowania produktów przeciwnadciśnieniowych u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub mózgu może spowodować zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu.

Działanie przeciwnadciśnieniowe kandesartanu może być nasilone podczas jednoczesnego stosowania z innym produktem obniżającym ciśnienie zarówno, jeśli produkt był zalecony do leczenia nadciśnienia lub w innym wskazaniu.

Produkt leczniczy Canderox zawiera laktozę.

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

#### Ciąża

Nie należy rozpoczynać podawania AIIRA w okresie ciąży. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia AIIRA, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie AIIRA i, jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne (patrz punkty 4.3 i 4.6).

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Kliniczne badania farmakokinetyczne były prowadzone z następującymi substancjami: hydrochlorotiazyd, warfaryna, digoksyna, doustne środki antykoncepcyjne (etynyloestradiol, lewonorgestrel), glibenklamid, nifedypina i enalapryl. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych z innymi produktami.

Jednoczesne stosowanie produktów moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu, substytutów soli zawierających potas lub innych produktów zwiększających stężenie potasu (np. heparyna) może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Należy kontrolować stężenie potasu w surowicy krwi (patrz punkt 4.4).

Przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy i nasilenie toksyczności obserwowano podczas jednoczesnego stosowania produktów zawierających lit i inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE). Podobne działanie może wystąpić podczas jednoczesnego stosowania produktów z grupy AIIRA. Jednoczesne stosowanie z produktami zawierającymi lit nie jest zalecane, jednak jeśli jest niezbędne, zalecana jest regularna kontrola stężenia litu w surowicy.

Jeśli produkty z grupy AIIRA są stosowane jednocześnie z niesteroidowymi produktami przeciwzapalnymi (NLPZ) (tj. wybiórczymi inhibitorami COX-2, kwasem acetylosalicylowym (w dawce >3 g na dobę) i nieselektywnie działającymi niesteroidowymi produktami przeciwzapalnymi), może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego.

Tak jak w przypadku inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), jednoczesne stosowanie AIIRA i produktu z grupy NLPZ może prowadzić do zwiększenia ryzyka pogorszenia czynności nerek, w tym możliwej, ostrej niewydolności nerek i do zwiększenia stężenia potasu, szczególnie u pacjentów z wcześniejszym zaburzeniem czynności nerek. Terapię skojarzoną należy stosować ostrożnie, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Pacjenta należy odpowiednio nawodnić i rozważyć kontrolowanie czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego i następnie okresowo.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Nie zaleca się stosowania AIIRA podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie AIIRA jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).
---

Dane epidemiologiczne odnoszące się do ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia AIIRA, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku

potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie AIIRA i, jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne.

Narażenie na AIIRA w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze krwi, hiperkaliemia), patrz także punkt 5.3.

Jeśli narażenie na AIIRA wystąpiło od drugiego trymestru ciąży zaleca się badanie ultrasonograficzne czynności nerek i czaszki.

Noworodki, których matki przyjmowały AIIRA należy ściśle obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

#### Karmienie piersią

Ze względu na brak danych odnośnie stosowania kandesartanu podczas karmienia piersią, nie zaleca się stosowania produktu Canderox, zwłaszcza w przypadku karmienia piersią noworodka lub wcześniaka. Zaleca się podawanie innych produktów, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas karmienia piersią.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu kandesartanu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże, należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia zawrotów głowy i zmęczenia podczas stosowania produktu leczniczego Canderox.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Leczenie nadciśnienia tętniczego krwi

W kontrolowanych badaniach klinicznych działania niepożądane były łagodne i przemijające. Występowanie działań niepożądanych nie ma związku z dawką i wiekiem. Odsetek pacjentów, którzy musieli przerwać leczenie z powodu działań niepożądanych był podobny w grupie leczonej kandesartanu cyleksetylem (3,1%) i stosującej placebo (3,2%).

W analizie zbiorczej danych uzyskanych z badań klinicznych z udziałem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym krwi, działania niepożądane związane z kandesartanu cyleksetylem były zdefiniowane na podstawie częstości występowania o co najmniej 1% większej niż częstość występowania działań niepożądanych po zastosowaniu placebo. Na bazie tej definicji, najczęściej występującymi działaniami niepożadanymi były zawroty głowy, ból głowy i infekcje układu oddechowego.

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane pogrupowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i częstością występowania: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

<b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>	<b>Często</b>	<b>Bardzo rzadko</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenia układu oddechowego	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		leukopenia, neutropenia i agranulocytoza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		hiperkaliemia, hiponatremia
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy, ból głowy	
Zaburzenia żołądka i jelit		nudności
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zaburzenie czynności wątroby lub zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		obrzęk naczynioruchowy, wysypka, pokrzywka, świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból pleców, ból stawów, ból mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		zaburzenia czynności nerek, w tym niewydolność nerek u podatnych pacjentów (patrz punkt 4.4)

#### *Wyniki badań laboratoryjnych*

Ogólnie, nie stwierdzono istotnego klinicznie wpływu produktu leczniczego Canderox na wyniki podstawowych badań laboratoryjnych. Podobnie jak w przypadku innych produktów hamujących układ renina-angiotensyna-aldosteron, obserwowano nieznaczne zmniejszenie stężenia hemoglobiny. U pacjentów stosujących produkt leczniczy zwykle nie ma konieczności wykonywania rutynowo badań laboratoryjnych. Jednakże, u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek zalecane jest okresowe badanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy.

#### *Leczenie niewydolności serca*

Profil działań niepożądanych produktu leczniczego Canderox stosowanego u pacjentów z niewydolnością serca wynikał z właściwości farmakologicznych produktu i stanu zdrowia pacjentów. W programie klinicznym CHARM, w którym porównywano działanie produktu leczniczego Canderox w dawkach do 32 mg (n=3803) z działaniem placebo (n=3796), 21% pacjentów w grupie otrzymującej kandesartan i 16,1% pacjentów w grupie placebo przerwało terapię z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi były hiperkaliemia, niedociśnienie i zaburzenia czynności nerek.

Te działania były częstsze u pacjentów w wieku powyżej 70 lat, u pacjentów z cukrzycą lub u pacjentów, którzy przyjmowali inne produkty wpływające na układ renina-angiotensyna-aldosteron, szczególnie inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) i (lub) spironolakton.

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane obserwowane w trakcie badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu.

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Często</b>	<b>Bardzo rzadko</b>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		leukopenia, neutropenia i agranulocytoza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hiperkaliemia	hiponatremia
Zaburzenia układu nerwowego		zawroty głowy, ból głowy
Zaburzenia naczyniowe	niedociśnienie	
Zaburzenia żołądka i jelit		nudności
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zaburzenie czynności wątroby lub zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		obrzęk naczynioruchowy, wysypka, pokrzywka, świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból pleców, ból stawów, ból mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	zaburzenia czynności nerek, w tym niewydolność nerek u podatnych pacjentów (patrz punkt 4.4)	

#### *Wyniki badań laboratoryjnych*

Hiperkaliemia i zaburzenia czynności nerek to działania niepożądane występujące często u pacjentów stosujących produkt leczniczy Canderox w leczeniu niewydolności serca. Zalecana jest okresowa kontrola stężenia kreatyniny i potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy

Na podstawie danych farmakologicznych można wnioskować, że główne objawy przedawkowania to niedociśnienie tętnicze krwi i zawroty głowy. W pojedynczych przypadkach przedawkowania (do 672 mg kandesartanu cyleksetylu) powrót pacjentów do zdrowia przebiegał bez powikłań.

### Postępowanie po przedawkowaniu

W przypadku wystąpienia objawów niedociśnienia tętniczego krwi należy wdrożyć leczenie objawowe oraz kontrolować podstawowe czynności życiowe. Pacjenta należy ułożyć na plecach, z nogami uniesionymi. Jeśli to nie wystarczy, należy zwiększyć objętość osocza przez podanie we wlewie, na przykład izotonicznego roztworu soli. Jeśli postępowanie to nie będzie wystarczające, można podać produkty sympatykomimetyczne. Kandesartan nie jest usuwany przez hemodializę.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**



Grupa farmakoterapeutyczna: Antagoniści angiotensyny II, proste,  
Kod ATC: C09CA06.

Angiotensyna II jest głównym hormonem układu renina-angiotensyna-aldosteron działającym na naczynia krwionośne i ma istotne znaczenie w patofizjologii nadciśnienia tętniczego krwi, niewydolności serca oraz innych chorób układu sercowo-naczyniowego. Odgrywa także istotną rolę w patogenezie przerostu i uszkodzenia narządów. Główne działania fizjologiczne angiotensyny II, takie jak skurcz naczyń, pobudzanie wydzielania aldosteronu, regulacja równowagi wodno-elektrolitowej oraz pobudzanie wzrostu komórek, odbywają się za pośrednictwem receptora typu I ( $AT_1$ ).

Kandesartan cyleksetylu jest pro-lekiem przeznaczonym do stosowania doustnego. Podczas wchłaniania z przewodu pokarmowego jest szybko przekształcany do postaci czynnej, kandesartanu, w procesie hydrolizy estru. Kandesartan jest produktem z grupy AIIIRA, działającym wybiórczo na receptory  $AT_1$ , silnie wiążącym się z receptorem i powolnie dysocjującym z tego połączenia. Kandesartan nie ma aktywności agonistycznej.

Kandesartan nie zmniejsza aktywności konwertazy angiotensyny, która powoduje przekształcenie angiotensyny I w angiotensynę II i rozpad bradykininy. Kandesartan nie wpływa na aktywność konwertazy angiotensyny i nie nasila działania bradykininy ani substancji P. W kontrolowanych badaniach klinicznych porównujących kandesartan i inhibitory ACE, wykazano, iż częstotliwość występowania kaszlu była mniejsza u pacjentów stosujących kandesartan cyleksetylu. Kandesartan nie wiąże się z innymi receptorami ani kanałami jonowymi mającymi duże znaczenie w regulacji układu sercowo-naczyniowego ani ich nie blokuje. Działanie antagonistyczne na receptory angiotensyny II ( $AT_1$ ) wywołuje zależne od dawki zwiększenie stężenia reniny, angiotensyny I i angiotensyny II w osoczu oraz zmniejszenie stężenia aldosteronu w osoczu.

#### Nadciśnienie tętnicze krwi

W nadciśnieniu tętniczym krwi kandesartan wywołuje zależne od dawki, długotrwałe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Działanie przeciwnadciśnieniowe jest wynikiem zmniejszenia ogólnoustrojowego oporu obwodowego bez odruchowego przyspieszenia rytmu serca. Brak doniesień o poważnym lub znacznym obniżeniu ciśnienia po zażyciu pierwszej dawki lub „efekcie z odbicia” po przerwaniu leczenia.

Po podaniu pojedynczej dawki kandesartanu cyleksetylu działanie hipotensyjne występuje zazwyczaj w ciągu 2 godzin. Podczas kontynuacji leczenia, pełne działanie obniżające ciśnienie krwi przy zastosowaniu jakiegokolwiek dawki występuje zwykle w ciągu 4 tygodni i utrzymuje się podczas długotrwałego stosowania produktu. Przeprowadzone metaanalizy wykazały, że średnie wzmocnienie działania po zwiększeniu dawki z 16 mg do 32 mg raz na dobę było nieznaczne. Biorąc pod uwagę stan poszczególnych pacjentów, u niektórych z nich można oczekiwać większego niż średnie wzmocnienia działania produktu. Kandesartan cyleksetylu podawany raz na dobę zapewnia skuteczne i łagodne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi w ciągu 24 godzin, z niewielkimi różnicami między maksymalnym i minimalnym działaniem produktu w przerwach między kolejnymi dawkami. Działanie przeciwnadciśnieniowe i tolerancja kandesartanu i losartanu były porównywane w dwóch randomizowanych badaniach, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem 1268 pacjentów z lekkim do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym krwi. Obniżenie ciśnienia tętniczego krwi (skurczowego/rozkurczowego) wynosiło 13,1/10,5 mmHg podczas stosowania kandesartanu cyleksetylu w dawce 32 mg raz na dobę i 10,0/8,7 mmHg podczas stosowania losartanu potasu w dawce 100 mg raz na dobę (różnica w obniżeniu ciśnienia wynosiła 3,1/1,8 mmHg,  $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$ ).

Podczas jednoczesnego stosowania kandesartanu cyleksetylu i hydrochlorotiazydu działanie tych produktów obniżające ciśnienie krwi sumuje się. Zwiększone działanie przeciwnadciśnieniowe było obserwowane również, kiedy kandesartan cyleksetylu podawany był w połączeniu z amlodypiną lub felodypiną.

Produkty lecznicze hamujące układ renina-angiotensyna-aldosteron wykazują słabsze działanie przeciwnadciśnieniowe u pacjentów rasy czarnej (wykazujących zwykle mniejszą aktywność reninową osocza) niż u pacjentów innych ras. Zależność ta dotyczy również kandesartanu.

W nierandomizowanym badaniu klinicznym, z udziałem 5165 pacjentów z podwyższonym ciśnieniem rozkurczowym, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi podczas leczenia kandesartanem było znacząco mniejsze u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras (odpowiednio 14,4/10,3 mmHg i 19,0/12,7 mmHg,  $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$ ).

Kandesartan zwiększa przepływ krwi w nerkach, przy czym nie wpływa ani nie zwiększa współczynnika przesączania kłębuszkowego, ale powoduje zmniejszenie nerkowego oporu naczyniowego oraz frakcji filtracyjnej. W 3-miesięcznym badaniu klinicznym prowadzonym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym krwi i cukrzycą typu II z mikroalbuminurią wykazano, iż leczenie nadciśnienia tętniczego krwi kandesartanem cyleksetylu zmniejsza wydalanie albumin z moczem (stosunek albumin do kreatyniny, średnio 30%, 95% przedział ufności 15-24%). Obecnie brak danych dotyczących wpływu kandesartanu na rozwój nefropatii cukrzycowej.

W trwającym średnio 3,7 roku randomizowanym badaniu klinicznym SCOPE (ang. Study on Cognition and Prognosis in the Elderly), w którym brało udział 4937 pacjentów w podeszłym wieku (od 70 do 89 lat, 21% pacjentów w wieku powyżej 80 lat) z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym krwi, badano wpływ kandesartanu cyleksetylu, stosowanego raz na dobę w dawkach 8 mg do 16 mg (średnio 12 mg), na chorobowość i umieralność z powodu chorób sercowo-naczyniowych. Pacjenci otrzymywali kandesartan cyleksetylu lub placebo oraz dodatkowo, jeżeli było to konieczne, inne produkty przeciwnadciśnieniowe. W grupie pacjentów stosujących kandesartan ciśnienie tętnicze krwi zostało obniżone ze 166/90 do 145/80 mmHg, natomiast w grupie kontrolnej ze 167/90 do 149/82 mmHg. W pierwszorzędownym punkcie końcowym badania, którym były ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe (śmierć w wyniku chorób sercowo-naczyniowych, udar mózgu i zawał serca niezakończony zgonem pacjenta), nie wykazano istotnej statystycznie różnicy. W grupie pacjentów stosujących kandesartan odnotowano 26,7 przypadków na 1000 pacjentolat, natomiast w grupie kontrolnej – 30 przypadków na 1000 pacjentolat (ryzyko względne 0,89, 95% CI: 0,75 do 1,06,  $p = 0,19$ ).

### Niewydolność serca

Badanie CHARM (ang. Candesartan in Heart failure – Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) wykazało, że leczenie kandesartanem cyleksetylu zmniejsza umieralność, konieczność hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz poprawia stan pacjentów z zaburzoną czynnością skurczową lewej komory serca.

Program badań CHARM, kontrolowanych placebo, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, obejmował pacjentów z niewydolnością serca stopnia II do IV według klasyfikacji NYHA i składało się z trzech oddzielnych badań: CHARM-Alternative ( $n=2028$ ) z udziałem pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami konwertazy angiotensyny z powodu ich nietolerancji (głównie z powodu kaszlu – 72%), u których LVEF była mniejsza lub równa 40%; CHARM-Added ( $n=2548$ ) z udziałem pacjentów leczonych uprzednio inhibitorami konwertazy angiotensyny, u których LVEF była mniejsza lub równa 40%; CHARM-Preserved ( $n=3023$ ) z udziałem pacjentów, u których LVEF była większa niż 40%. Pacjenci poddawani od początku optymalnej terapii z powodu niewydolności serca byli przyporządkowani losowo do grupy otrzymującej placebo lub kandesartan cyleksetylu (w dawkach zwiększanych stopniowo od 4 mg lub 8 mg do 32 mg raz na dobę, bądź największej tolerowanej dawki; średnia dawka wynosiła 24 mg) i obserwowani przez średnio 37,7 miesiąca. Po 6 miesiącach leczenia 89% pacjentów przyjmowało kandesartan cyleksetylu, w tym 63% w dawce 32 mg.

W badaniu CHARM-Alternative, złożony punkt końcowy składający się z umieralności z powodu chorób układu krążenia lub pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca, był znacząco zredukowany po zastosowaniu kandesartanu w porównaniu z placebo, współczynnik ryzyka (HR) 0,77 (95% CI: 0,67-0,89,  $p < 0,001$ ). Odpowiada to zmniejszeniu ryzyka względnego o 23%. 33,0% (95% CI: 30,1-36,0) pacjentów z grupy stosującej kandesartan i 40,0% (95% CI: 37,0-43,1) pacjentów w grupie

z placebo doświadczyło tego punktu końcowego, absolutna różnica wyniosła 7% (95% CI: 11,2-2,8). Przez cały okres trwania badania, 14 pacjentów musiało być poddanych leczeniu, aby uchronić jednego pacjenta przed śmiercią z powodu incydentów sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Złożony punkt końcowy, na który składa się ogólna umieralność z jakichkolwiek przyczyn i pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca, był także znacząco zmniejszony po zastosowaniu kandesartanu, HR 0,80 (95% CI: 0,70-0,92, p=0,001). 36,6% (95% CI: 33,7-39,7) pacjentów stosujących kandesartan i 42,7% (95% CI: 39,6-45,8) pacjentów z grupy placebo doświadczyło tego punktu końcowego, absolutna różnica wyniosła 6,0% (95% CI: 10,3-1,8). Obydwe składowe złożonego punktu końcowego, umieralność i chorobowość (hospitalizacja z powodu niewydolności serca), przyczyniły się do korzystnego efektu kandesartanu. W wyniku leczenia kandesartanem cyleksetylu poprawił się stan pacjentów oceniany według klasyfikacji NYHA (p = 0,008).

W badaniu CHARM-Added złożony punkt końcowy, składający się z umieralności z powodu chorób sercowo-naczyniowych i pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca, był znacząco mniejszy po zastosowaniu kandesartanu w porównaniu z placebo, HR 0,85 (95% CI: 0,75-0,96, p=0,011). Wyniki te odpowiadają zmniejszeniu ryzyka względnego o 15%. 37,9% (95% CI: 35,2-40,6) pacjentów stosujących kandesartan i 42,3% (95% CI: 39,6-45,1) pacjentów z grupy placebo doświadczyło tego punktu końcowego, absolutna różnica wyniosła 4,4% (95% CI: 8,2-0,6). Przez cały okres trwania badania, 23 pacjentów musiało być poddanych leczeniu, aby uchronić jednego pacjenta przed śmiercią z powodu incydentów sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Złożony punkt końcowy, na który składa się całkowita umieralność z jakichkolwiek przyczyn i pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca, był również znacząco zmniejszony podczas stosowania kandesartanu, HR 0,87 (95% CI: 0,78-0,98, p=0,021). 42,2% (95% CI: 39,5-45,0) pacjentów stosujących kandesartan i 46,1% (95% CI: 43,4-48,9) pacjentów z grupy placebo doświadczyło tego punktu końcowego, absolutna różnica wyniosła 3,9% (95% CI: 7,8-0,1). Obydwe składowe złożonego punktu końcowego, umieralność i chorobowość (hospitalizacja z powodu niewydolności serca), przyczyniły się do korzystnego wpływu kandesartanu. W wyniku leczenia kandesartanem cyleksetylu poprawiał się stan pacjentów oceniany według klasyfikacji NYHA (p=0,020).

W badaniu CHARM-Preserved złożony punkt końcowy, na który składa się umieralność z powodu chorób sercowo-naczyniowych i pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca, nie był statystycznie znacząco zmniejszony, HR 0,89 (95% CI: 0,77-1,03, p=0,118).

Ogólna umieralność nie była znacząco statystycznie mniejsza w żadnym z poszczególnych badań CHARM. Jednakże, ogólna umieralność z różnych przyczyn oceniana była również dla wszystkich populacji łącznie w badaniach CHARM-Alternative i CHARM-Added, HR 0,88 (95% CI: 0,79-0,98, p=0,018) oraz wszystkich trzech badaniach, HR 0,91 (95% CI 0,83-1,00, p=0,055).

Korzystny wpływ kandesartanu był spójny niezależnie od wieku, płci i innych stosowanych jednocześnie produktów. Kandesartan był skuteczny także u pacjentów stosujących jednocześnie beta-adrenolityki i inhibitory konwertazy angiotensyny, a skuteczność ta obserwowana była niezależnie od tego, czy pacjent stosował inhibitory konwertazy angiotensyny w dawkach docelowych, zgodnie z zalecanymi schematami leczenia.

U pacjentów z niewydolnością serca i zahamowaną czynnością skurczową lewej komory serca (frakcja wyrzutowa lewej komory, LVEF  $\leq$ 40%) kandesartan zmniejsza obwodowy opór naczyniowy i ciśnienie w kapilarach płucnych, zwiększa aktywność reninową osocza i stężenie angiotensyny II oraz zmniejsza stężenie aldosteronu w osoczu.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie i dystrybucja

Po podaniu doustnym, kandesartan cyleksetylu przekształcany jest do postaci czynnej - kandesartanu. Bezwzględna biodostępność kandesartanu podanego w postaci roztworu doustnego kandesartanu

cyleksetylu wynosi około 40%. Względna biodostępność po podaniu w postaci tabletki wynosi, w porównaniu z roztworem doustnym, około 34%, z bardzo małą zmiennością. Dlatego też, szacowana bezwzględna biodostępność po podaniu w postaci tabletki wynosi 14%. Średnie maksymalne stężenie kandesartanu w surowicy ( $C_{max}$ ) występuje po 3-4 godzinach po przyjęciu tabletki. Stężenie kandesartanu w surowicy zwiększa się liniowo wraz ze wzrostem dawki, w zakresie dawek terapeutycznych. Nie obserwuje się zależnej od płci różnicy w farmakokinetyce kandesartanu. Pokarm nie wpływa znacząco na wielkość pola pod krzywą zależności stężenia kandesartanu od czasu (AUC).

Kandesartan wiąże się silnie z białkami osocza (w ponad 99%). Pozorna objętość dystrybucji kandesartanu wynosi 0,1 l/kg.

Pokarm nie wpływa na biodostępność kandesartanu.

### Metabolizm i eliminacja

Kandesartan jest wydalany głównie w postaci niezmienionej z moczem i żółcią i tylko niewielka część jest eliminowana podczas metabolizmu wątrobowego (CYP2C9). Dostępne dane z badań dotyczących interakcji wykazały brak działania na CYP2C9 i CYP3A4. W oparciu o dane z badań *in vitro*, nie powinny wystąpić interakcje w badaniach *in vivo* z produktami, których metabolizm jest zależny od cytochromu P450 i izoenzymów: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 lub CYP3A4. Schyłkowy okres półtrwania w fazie eliminacji kandesartanu wynosi około 9 godzin. Kandesartan nie kumuluje się po wielokrotnym podaniu dawek.

Całkowity klirens osoczowy kandesartanu wynosi około 0,37 ml/min/kg, w tym klirens nerkowy wynosi około 0,19 ml/min/kg mc. Wydalanie kandesartanu przez nerki odbywa się zarówno w wyniku przesączania kłębuszkowego, jak i czynnego wydzielania kanalikowego. Po doustnym podaniu znakowanego izotopem  $^{14}\text{C}$  kandesartanu cyleksetylu, około 26% dawki jest wydalane z moczem w postaci kandesartanu, natomiast 7% w postaci nieczynnych metabolitów, podczas gdy 56% dawki wykrywa w kale się w postaci kandesartanu, a 10% w postaci nieczynnych metabolitów.

### Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

U osób w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) maksymalne stężenie w surowicy ( $C_{max}$ ) i pole pod krzywą stężeń (AUC) kandesartanu zwiększyło się odpowiednio o mniej więcej 50% i 80% w porównaniu z młodszymi pacjentami. Jednakże, działanie przeciwnadciśnieniowe oraz częstość występowania działań niepożądanych po podaniu dawki produktu Canderox są podobne u pacjentów młodych i w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością nerek maksymalne stężenie w surowicy ( $C_{max}$ ) oraz pole pod krzywą stężeń (AUC) dla kandesartanu zwiększyły się podczas wielokrotnego podawania dawek odpowiednio o mniej więcej 50 i 70%, ale okres półtrwania nie zmienił się w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek maksymalne stężenie w surowicy oraz pola pod krzywą stężeń kandesartanu wynosiły odpowiednio mniej więcej o 50 i 110%. Schyłkowy okres półtrwania kandesartanu w fazie eliminacji był około dwukrotnie dłuższy u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek. Pole pod krzywą stężeń (AUC) kandesartanu u pacjentów poddawanych hemodializie i u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek były podobne.

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby, biorących udział w dwóch badaniach, średnia wielkość pola pod krzywą stężeń (średnie AUC) kandesartanu zwiększało się o mniej więcej 20% w jednym badaniu i 80% w drugim (patrz punkt 4.2). Brak doświadczenia w stosowaniu produktu u pacjentów ciężką niewydolnością wątroby.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Brak danych wskazujących na wystąpienie nieprawidłowości układowych lub toksycznego wpływu na narządy docelowe w trakcie stosowania klinicznie znaczących dawek. Badania przedkliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania, prowadzone na myszach, szczurach, psach i małpach, wykazały wpływ kandesartanu stosowanego w dużych dawkach na nerki oraz parametry krwinek czerwonych. Kandesartan powodował zmniejszenie parametrów krwinek czerwonych (liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny i hematokrytu). Wpływ kandesartanu na nerki (tj. śródmiąższowe zapalenie nerek, rozstrzenie kanalików nerkowych, wałeczki zasadochłonne, zwiększone stężenie mocznika i kreatyniny w osoczu) może być wtórny w stosunku do obniżenia ciśnienia tętniczego krwi, które prowadziło do zaburzenia przepływu nerkowego. Ponadto, kandesartan powoduje rozrost/przerost komórek aparatu przykłębuszkowego. Zmiany te rozważane są jako spowodowane przez działanie farmakologiczne kandesartanu. Nie wydaje się, aby rozrost/przerost komórek aparatu przykłębuszkowego miał jakikolwiek związek ze stosowaniem u ludzi kandesartanu w dawkach terapeutycznych.

Toksyczny wpływ na płód obserwowano w późniejszym okresie ciąży (patrz punkt 4.6).

Dane z badań *in vitro* i *in vivo* dotyczących mutageniczności wskazują, iż kandesartan nie wykazuje działania mutagennego ani klastogennego w warunkach klinicznych.

Nie wykazano działania rakotwórczego kandesartanu.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

sodu dokuzynian  
sodu laurylosiarczan  
karmeloza wapniowa  
skrobia żelowana kukurydziana  
hydroksypropyloceluloza  
laktoza jednowodna  
magnezu stearynian  
żelaza tlenek czerwony (E172) (dotyczy wyłącznie tabletek 16 mg i 32 mg)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.  
28 tabletek (2 blistry po 14 tabletek)  
30 tabletek (3 blistry po 10 tabletek)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Brak szczególnych wymagań.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Medicplast Polska Sp. z o.o.  
Ul. Wólczyńska 232  
01-919 Warszawa

**8. NUMER(NUMERY) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**